

CRIM Rennes

BULLETIN D'INFORMATION

du médicament et de pharmacovigilance

N° 104 - 3 articles suite à vos questions

novembre - décembre 2002

ISSN 1169-8772

Tests de Dépistage Rapide de l'Angine

Les antibiotiques sont trop prescrits, et souvent mal prescrits, dans les infections courantes. Ce constat est admis par les professionnels de santé, et de nouvelles actions de promotion de bon usage sont actuellement entreprises, y compris envers le public, dont on connaît le manque d'information en la matière, et la pression qu'il exerce sur les prescripteurs.

L'angine aiguë représente un champ d'amélioration important des pratiques. D'origine virale dans 50 à 90 % des cas, il n'est recommandé de traiter par antibiotique que les angines documentées à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) ¹.

L'origine bactérienne d'une angine est d'autant plus vraisemblable que les signes cliniques comportent la plupart des quatre critères suivants : absence de toux, fièvre > 38° C, adénopathie cervicale antérieure douloureuse à l'examen, atteinte amygdalienne. Chez l'enfant de 3 à 14 ans, la présence d'au moins 3 de ces critères est en faveur d'une infection à SGA ; en l'absence de chacun de ces critères, le diagnostic peut être écarté.


Chez l'adulte souffrant d'un mal de gorge, le diagnostic peut être écarté si seulement un des critères, voire 2, est présent ^{2,3}.

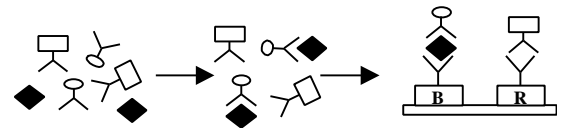
Mis en rapport avec des facteurs d'exposition et d'âge, ces critères peuvent fournir des scores de diagnostic, dont la valeur prédictive positive peut dépasser 50 % ². L'apparition de dispositifs permettant de réaliser un test bactériologique rapide aidera à améliorer la qualité du diagnostic dans les cas douteux, ou ceux méritant confirmation ou infirmation plus certaine de la nature streptococcique de l'angine. Ce nouvel outil amène donc à réactualiser les dernières recommandations datant de 1999 qui préconisaient de traiter de principe par antibiotique toutes les angines, tout en définissant, par anticipation, le positionnement du test à venir, au rang d'étape systématique de première intention (ce qui peut paraître excessif d'un point de vue médical, mais justifié dans l'optique d'amélioration de la pertinence des prescriptions).


Après une expérience pilote menée en Bourgogne, la mise à disposition gratuite d'un test de dépistage rapide (TDR) des angines streptocociques est proposée aux médecins libéraux (Test IM strep A).

➤ Principe du test immunochromatographique ⁴

L'antigène de paroi de Streptocoque A (Ag ♦), présent sur les amygdales, est extrait de l'écouvillon par les réactifs 1 et 2.

Cet antigène est reconnu par un anticorps de lapin anti SGA, marqué par des particules bleues (Ac ) (Ac). Ce complexe Ag-Ac migre sur la bandelette réactive (chromatographie) et se fixe sur un Ac de lapin anti SGA (Y) fixé sur la membrane en cellulose de la bandelette : il se forme une bande bleue qui témoigne d'une infection par cette bactérie (B).

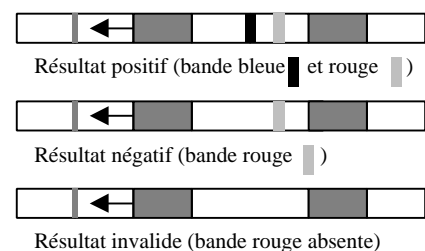
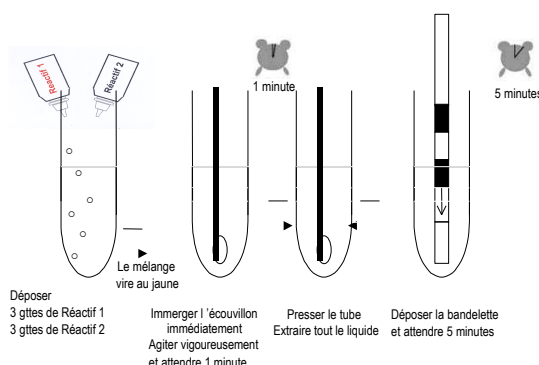


Un contrôle interne (Ac marqué par des particules rouges ) migre conjointement et est reconnu par un Ac fixé sur la membrane de cellulose : il se forme une bande rouge qui valide le bon fonctionnement du test (R).

➤ Sensibilité / Spécificité ⁵

Si la spécificité des tests de dépistages rapides est admise (capacité à ne reconnaître que la bactérie ciblée), la sensibilité reste un facteur mis en doute (capacité à limiter le nombre de faux négatifs).

L'évaluation de ces tests est basée sur des études de concordance entre leurs résultats et ceux de la méthode de référence (culture bactériologique). Compte tenu des différentes techniques de cultures (les cultures sur sang de mouton, sur milieu enrichi ou en anaérobiose ne fournissent pas les mêmes performances) et des nombreux biais méthodologiques de ces études, les valeurs avancées sont difficilement exploitables.



Par ailleurs, la qualité du prélèvement conditionne le résultat final, ce qui implique une courte formation préalablement à la manipulation du TDR.

Le fournisseur du test IM Strep A indique dans sa notice des valeurs de sensibilité et de spécificité à 97,3 % et 97,8 %⁴. Ces chiffres sont à relativiser compte tenu des biais énoncés précédemment, du fait qu'il s'agit là d'un mode d'expression simplificateur.

Classification	IM Strep A/culture	Concordance
Négatifs (spécificité)	454/464	97.8 %
Positifs 1 + (≤ 10 colonies)	3/6	50.0 %
Positifs 2 + (11 - 50 colonies)	9/13	69.2 %
Positifs 3 + (> 50 colonies)	44/44	100 %
Positifs 4 + (confluentes)	112/112	100 %
Total positifs (sensibilité)	168/175	96 %
Total	622/639	97.3 %

Spécificité : (VN)/(VN+FP)

VN : Vrai négatifs

FP : Faux positifs

Sensibilité : (VP)/(VP+FN)

VP : Vrai positifs

FN : Faux négatifs

L'étude ACTIV⁶, réalisée par une association de pédiatres, tente d'évaluer les performances de ce même test (commercialisé sous un autre nom). Les TDR négatifs ont été confirmés par culture bactériologique en ville. Aucun TDR négatif n'a donné de culture positive : résultats à pondérer.

La sensibilité exacte du test IM Strep A est difficile à estimer. Il semble que les performances de ces tests soient équivalentes aux cultures bactériologiques réalisées en routine en ville, avec l'avantage de la rapidité.

Remarque : le test IM strep A, pas plus que la culture bactériologique, ne permet de différencier les porteurs chroniques de ce germe (estimés à 5 % de la population).

➤ Attitude à adopter selon le résultat du test⁷

Au-delà de ces considérations statistiques, il est important d'évaluer l'impact du résultat du test sur les prescriptions d'antibiotiques.

La recommandation de 1999 sur l'antibiothérapie par voie générale des affections ORL¹ préconise l'absence de traitement antibiotique lorsque le résultat du test est négatif à moins que des facteurs de risques existent.

Une recommandation de l'IDSA publiée en 2002⁸ indique de confirmer par une culture bactériologique un test négatif chez l'enfant ou un patient à risque. La prise en charge est symptomatique jusqu'à confirmation de la culture.

En dernier lieu, la "conviction" de l'origine bactérienne de l'angine, malgré un test resté négatif, peut être à l'origine d'une antibiothérapie.

Un test positif justifie à lui seul la prescription d'antibiotiques. Après analyse des prescriptions des médecins généralistes de Bourgogne ayant participé à la campagne test⁹, il apparaît que :

- dans 99,4 % des cas, un antibiotique a été prescrit lorsque le test était positif.
- dans 18,3 % des cas, un antibiotique a été prescrit lorsque le test était négatif.

Soit une prescription d'antibiotique dans 41,3 % des angines traitées (contre 90 % avant). Cependant, ceci ne suffit pas, car le choix des traitements reste à améliorer.

Antibiothérapie de référence ^{1*}	Antibiothérapie observée ⁹ (banque de données CPAM) En pourcentage de prescription (%)
1- Amoxicilline 6 jours - ou Céphalosporine de 1 ^{ère} génération 10 j - ou Céphalosporine 2 ^e ou 3 ^e génération 4-5 j (si angine chronique ou récidivante)	1- Amoxicilline : 43 2- Macrolides : 24 3- Céphalosporine 1 ^{ère} ou 3 ^e G : 14 4- Pénicilline V : 11 5- Amoxicilline + Ac clavulanique : 5
2- Macrolide, si allergie aux β lactamines : 10 j Possibilité 5 j pour azithromycine (éviter érythromycine)	

* Le rationnel et les objectifs ayant prévalu historiquement à la recommandation d'utiliser la pénicilline V en 1^{ère} intention ne sont plus de mise dans les sociétés développées : l'incidence du rhumatisme articulaire aigu a été divisée par au moins 200 (seulement 31 cas entre 1995 et 1998 chez des enfants de France métropolitaine ; chute attribuable à l'évolution de facteurs environnementaux et sociaux plutôt que thérapeutiques). Aujourd'hui, on recherche davantage l'accélération de la disparition des symptômes, la prévention du risque de suppuration locorégionale, la diminution de la dissémination du SGA à l'entourage, la compliance du patient, favorisée par des traitements courts, et la prévention des effets indésirables.

➤ Acceptabilité du test selon la campagne bourguignonne⁹

Le test IM Strep A est accueilli de façon très positive par le corps médical et par les patients. La campagne Bourgogne amorcée en 1999 ne montre pas d'essoufflement dans l'usage de ces tests.

Dans le but de la généralisation, les organismes de formation médicale continue et les associations de médecins se sont investis dans la formation à la manipulation de ce kit.

L'URCAM de Bourgogne a évalué l'impact de l'utilisation de ces tests sur la clientèle. Ils ont constaté que, parallèlement à leur utilisation, la clientèle des médecins généralistes augmente plus rapidement que ceux qui ne les utilisent pas.

➤ Mode d'obtention

Médecins libéraux (généralistes ou spécialistes) : Dans le cadre de l'accord passé avec la sécurité sociale, une trousse d'une dizaine de tests est remise gratuitement aux médecins à l'issue d'une formation à l'utilisation de ce test, ainsi qu'un bon de commande permettant le réassort. Ces formations sont organisées par l'URCAM ou par les organismes de formation continue. La commande de nouveaux tests est relayée par la CPAM, qui sur réception du bon par la poste ou par fax la transmet au laboratoire. Aucune commande directe ne peut se faire en dehors de ce circuit.

Hôpitaux : 13 TDR sont déjà agréés par l'AFSSAPS (www.afssaps.sante.fr/htm/5/reactif/strepto.pdf). Aucune mesure ne vise à promouvoir leur usage à ce jour. Leur achat passe par une mise en concurrence, et leur financement provient de l'enveloppe globale.

➤ Conclusion

L'usage des TDR ne révolutionne pas le dépistage des angines bactériennes. La qualité de ces tests est équivalente aux cultures bactériologiques de routine. Leur accessibilité par la gratuité et leur rapidité permettent d'obtenir aisément le renseignement en consultation. Leur positionnement par rapport aux critères cliniques de diagnostic reste à expliciter. Le suivi de leur impact sur la rationalité de la prescription des antibiotiques devra prendre en compte la notion globale d'efficacité médico-économique.

François-Xavier ROSE, Interne en Pharmacie

Références :

- 1- Agence Française du Médicament. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections ORL et respiratoires basses. Janvier 1999.
- 2- La Revue Prescrire 2002 ; 232 : 687-95.
- 3- La Revue Prescrire 2002 ; 234 : 831-39.
- 4- International Microbio. Notice ADM N° S73032 nov 1999.
- 5- M. Gerber et al. Antigen detection test for streptococcal pharyngitis : Evaluation of sensitivity with respect to true infectious. J. Pediatr 1986 ; 108 (1) : 654-58.
- 6- F. de la Rocque et al. Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV) : Enquête sur l'utilisation des TDR en pédiatrie ambulatoire . Février 1999.
- 7- K. H. Webb. Does culture confirmation of high sensitivity rapid streptococcal tests make sense ? A medical decision analysis. Pediatrics 1998, 101 (2) E 21-E 210. (The Cochrane Library 2002, issue 2).
- 8- A. L. Bisno et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2002 ; 35 : 113-25.
- 9- Notes et documents de l'URCAM Bourgogne : Bilan de la campagne test'angine en Bourgogne. Janvier 2002.

Vigilance sur le DTCA

DTCA signifie *Direct-to-Consumer-Advertising*. Dans le domaine de la santé, ce terme renvoie à la publicité directe au public, et donc aux patients, pour les médicaments de prescription.

L'actualité récente vient de mettre à la une la revendication de l'industrie pharmaceutique de la possibilité d'user de ce procédé. En effet, des projets de directive et de règlements relatifs aux médicaments à usage humain ont été débattus au parlement européen en octobre 2002, avant d'être examinés début décembre par le Conseil des Ministres Européens de la Santé.

Les textes visaient à assouplir considérablement la plupart des règles actuelles. Ex :

1. Laisser totalement le choix aux firmes de recourir à la procédure européenne centralisée ou au système de reconnaissance mutuelle des AMM.
2. Raccourcir les délais d'instruction des demandes d'AMM.
3. Supprimer le principe de réévaluation du rapport bénéfices-risques au bout de 5 ans de commercialisation.
4. Rallonger la durée de protection des données et des brevets.
5. Maintenir l'absence de critère d'innovation thérapeutique, en ne retenant pas l'idée de valeur thérapeutique ajoutée.
6. De surcroît, autoriser ce fameux DTCA.

Le pire a été évité pour le moment, les différents articles ayant été rejetés ou amendés le 23 octobre par les parlementaires, à l'exception des points 4 et 5, ainsi que celui visant à ne pas laisser aux seuls fabricants la prérogative de l'accès aux médicaments à titre compassionnel. On ne doit qu'à la forte mobilisation du collectif Europe et Médicament d'avoir préservé l'essentiel. Et obtenu l'obligation d'une plus grande transparence sur le fonctionnement et les critères de régulation des Agences, ainsi que pour la Pharmacovigilance (les patients pourront déclarer directement les effets indésirables).

Ce collectif est constitué d'associations familiales, de consommateurs, ou de malades, d'organismes mutualistes, d'organisations professionnelles (dont, pour la France, l'association Mieux Prescrire, le Syndicat de la Médecine Générale, celui des Pharmaciens d'Officine UPSO, et modestement le C. R. I. M.).

Les interventions menées auprès des pouvoirs publics et des parlementaires ont été efficaces, mais cette action a aussi permis de se rendre compte de la naïveté, et de l'ignorance, de la majorité des élus, sur la réalité des méthodes de l'industrie pharmaceutique, voire des enjeux de santé publique dans le champ du médicament.

Pour comprendre qu'une tentative d'ultralibéralisation de cet ordre ait pu parvenir à ce stade ultime de projet de directive, en particulier sur le DTCA, il faut rappeler que :

- Le secteur du Médicament relève, au niveau des institutions européennes de la Direction Générale Entreprises de la Commission et non de la Direction chargée de la santé. Cette DGE, de par son rôle, privilégie naturellement la défense et le développement de la production industrielle et des intérêts économiques.
- Le lobbying pharmaceutique passe pour être le plus puissant de tous les groupes de pressions et d'influence sur les fronts sociopolitiques, financiers et boursiers. C'est l'industrie pharmaceutique qui a fourni la plus grosse part des fonds privés de la dernière campagne électorale présidentielle américaine. Dès son élection, le candidat, le mieux servi des deux, s'est acquitté de sa redevance en nommant des patrons de labos aux postes-clés de son gouvernement : défense, budget, justice. Il n'est pas sûr que le bras de fer engagé avec la firme Bayer à propos du prix de la ciprofloxacine, devenu médicament de première nécessité à la suite des attentats du 11 septembre 2001, soit le signe d'un assainissement des relations entre les politiques et BigPharma.
- La publicité directe existe depuis longtemps aux USA, et sous une forme très libéralisée depuis 1997, ainsi qu'en Nouvelle-Zélande. Dans une économie et une société mondialisées, ce genre de précédents ne demande qu'à s'exporter, surtout quand il est porté et cité en exemple par des personnalités influentes, célèbres ou simplement tendance.

La mise à la porte du parlement de Strasbourg du projet DTCA ne pourrait être qu'un répit : déjà il cherche à revenir par la fenêtre, via la Commission de Bruxelles. D'ailleurs, le DTCA n'a pas attendu les sacrements de l'Union Européenne pour s'insinuer de manière rampante dans les media, sous-couvert :

- de publi-information institutionnelle : voir les spots quotidiens du Leem (ex SNIP) sur les chaînes publiques de TV : un lien direct est même accessible sur le site de France Télévisions vers le "cœur qui bat" des Entreprises du Médicament ;
- de mécénat ou action caritative, auprès d'associations de patients, parfois créées de toutes pièces par les labos eux-mêmes.
- de pages de "sensibilisation" sur les maladies, leurs signes, leurs possibilités de guérison par les médicaments : le roi Pelé vend son image de sexagénaire fringant dans le bleu des magazines, suggérant les bienfaits d'une pilule de la même couleur, pour un bien-être sexuel du même métal !

S'il est effectivement nécessaire d'informer le public sur les questions de santé et de traitement des maladies, ce n'est certainement pas aux laboratoires pharmaceutiques qu'en revient la conduite : on n'attend pas des constructeurs automobiles qu'ils s'occupent de la circulation routière.

Le DTCA produit un stimulus de demande de prescription extraordinaire : dans les pays qui l'ont autorisé, il a pour effet de doper le marché publicitaire (x 50 en 10 ans des dépenses de pub sur les médicaments), être à l'origine de la moitié de la progression des dépenses de pharmacie qui ne cesse de s'accroître, et surtout d'inverser les positions dans le couple médecin-patient, celui-ci devenant le prescripteur de fait.

Il serait irresponsable de se considérer à l'abri, derrière la seule protection des lois : la France est un des pays d'Europe où la législation sur le Médicament est la plus stricte et la plus contrôlée. Se contentant de cette ligne Maginot, notre pays est le plus sous-développé du monde pour la mise en place de contre-feux aux méthodes de pression de l'industrie, lui concédant le premier rôle dans l'organisation de la formation et de l'information : le concept de Centre indépendant d'Information est quasiment ignoré dans notre pays, alors que sans citer les USA, l'Espagne ou la Croatie, des pays comme le Zimbabwe, le Bangladesh ou le sultanat d'Oman ont intégré ce type de structures dans leurs systèmes de santé. Bien sûr, la création du FOPIM, Fonds pour la Promotion de l'Information (Indépendante) sur le Médicament, marque un sursaut qu'on peut espérer salutaire. Mais financé par ponction sur l'industrie pharmaceutique à hauteur d'environ 1 % des budgets de promotion de celle-ci, son challenge est immense, et il devra employer les méthodes les plus appropriées de promotion de l'usage rationnel du médicament.

Si le gouvernement britannique est le plus à l'avant des pro-DTCA, c'est bien parce qu'en même temps qu'il cherche, par ce moyen, à protéger l'un des derniers joyaux de la couronne qu'est son industrie pharmaceutique, il continue d'assurer les arrières de la maîtrise des dépenses de médicaments (déjà les plus basses des pays de l'Union) : centres d'information sur le médicament à l'échelon local, régional et national ; praticiens-visiteurs pour la présentation des recommandations thérapeutiques aux prescripteurs ; rémunération des déclarations de vigilance et des consultations à domicile par les pharmaciens ; et récemment, cadre de prescription étendu aux pharmaciens et infirmières.

Il n'est pas possible de s'opposer au poids et aux méthodes de promotion des labos. Il n'est pas question d'interdire leur droit de communication sur leurs produits, comme pour toute activité marchande et commerciale. Mais *le médicament n'est pas une marchandise comme les autres* (amendement 1 à la Directive), et face au marketing, l'information des professionnels de santé et des patients, par des professionnels indépendants, doit faire son entrée sur le terrain, pour ne pas être éliminée par forfait.

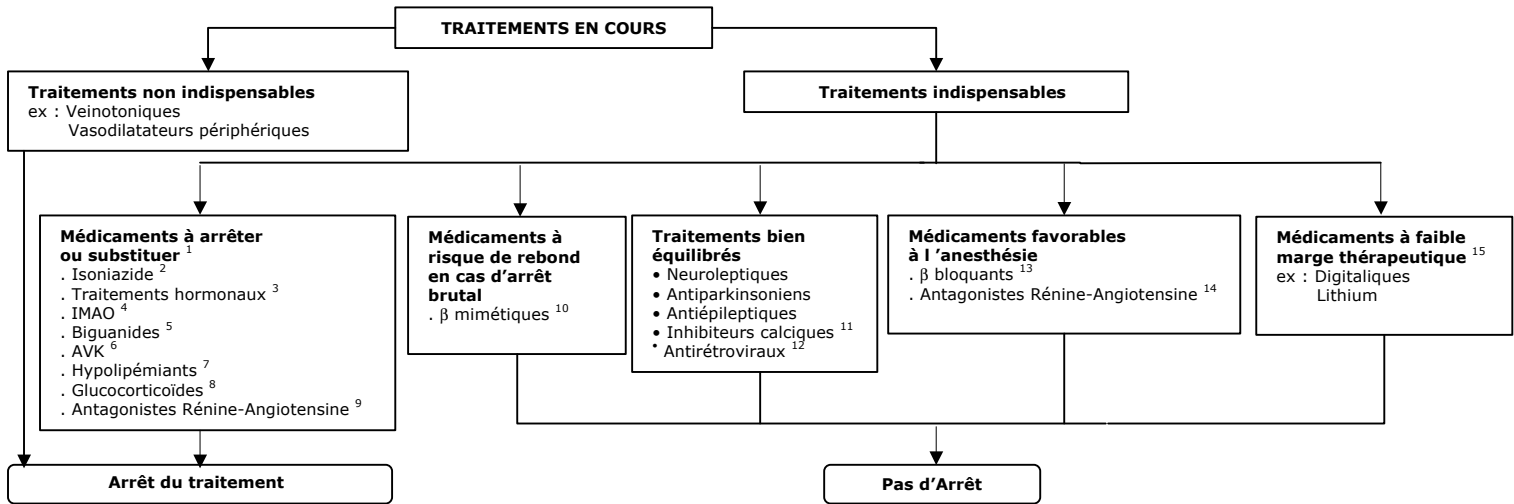
Sources disponibles sur demande.

Michel Le Duff

ARRET DES MEDICAMENTS AVANT ANESTHESIE

L'algorithme proposé n'a pas pour objectif de fournir une liste exhaustive des médicaments à arrêter ou poursuivre lors d'une anesthésie. Les divers protocoles d'anesthésie, les types de chirurgie, les pathologies sous-jacentes des patients et les médicaments qu'ils utilisent se conjuguent pour déterminer une infinité de combinaisons de cas qu'il est impossible d'aborder de façon systématique.

Si le sevrage la veille de l'opération reste le cas le plus courant - ce qui simplifie les informations données aux patients et en améliore leur compréhension - il existe quelques cas particuliers qu'il est utile de connaître pour donner aux patients et aux praticiens les meilleures conditions de réalisation de l'anesthésie et de la chirurgie qui suivra.



1. L'évolution de la thérapeutique a fait disparaître des principes actifs potentiellement dangereux en cas d'arrêt : ex la réserpine, qui devait être arrêtée 10 à 15 jours avant l'intervention.
2. Arrêter 5 jours avant l'intervention. Réintroduire 15 jours après.
3. Arrêter contraceptifs oraux et traitements hormonaux substitutifs de la ménopause 1 mois avant une chirurgie à haut risque thromboembolique (abdominale, gynécologique, cardiaque, orthopédique). Réintroduire 1 mois après.
4. Stopper Iproniazide (IMAO non sélectif) 15 jours avant l'intervention. Toloxatone (MAO-A), 6 jours avant.
5. Arrêter la metformine 48 h avant en raison du risque accru d'acidose lactique. Relais avec insuline et glucose. Renforcer surveillance glycémique.
6. Evaluer le rapport de risques hémorragie/arrêt d'antiagrégant : ticlopidine, clopidogrel, aspirine, AINS (par ex, attendre 1 à 3 mois après la pose d'un stent pour réaliser une chirurgie non urgente nécessitant l'arrêt de l'antiagrégant). Si un arrêt est possible, il se fait 10 jours avant la chirurgie et l'antiagrégant est réintroduit le plus rapidement possible ensuite. La substitution de l'antiagrégant par des HBPM (en 2 injections par jour, à dose curative) ou par du flurbiprofène 50 mg/j est à réaliser. L'HBPM est arrêtée 48 h avant, le flurbiprofène, 24 h avant l'intervention. L'anesthésie rachidienne doit être évitée chez les patients traités par antiagrégants plaquetaires.
7. Fibrates et statines peuvent accroître le risque de rhabdomyolyse. Interrompre le traitement la veille de l'intervention.
8. Comme dans le cas général, si on doit arrêter un glucocorticoïde, le faire progressivement.
9. Chez les patients traités pour HTA, par IEC ou AAI en cas de chirurgie hémorragique ou anesthésie médullaire, arrêt 48 h avant (risque d'hypotension et d'aggravation de la fonction rénale : remplissage vasculaire et sympathomimétiques corrigent ce type de réaction plus facilement pour les IEC que pour les AAI). Voir aussi renvoi 14.
10. En obstétrique, les β mimétiques utilisés en cas de MAP jusqu'à l'accouchement sont poursuivis en doses progressivement décroissantes.

11. Risque de rebond si arrêt. (Ne pas utiliser vérapamil inj en périopératoire du fait de la modification de la conduction intracardiaque).
12. Leur arrêt favorise l'augmentation de la charge virale et l'apparition de résistances.
13. Meilleur équilibre hémodynamique. Moindre risque d'ischémie myocardique.
14. Chez les patients traités pour insuffisance cardiaque chronique (effets bénéfiques sur la fonction ventriculaire gauche). L'introduction d'un IEC dans les 48 h suivant un pontage coronarien améliore l'index cardiaque. Voir aussi renvoi 9.
15. Renforcer surveillance biologique (K⁺ pour les digitaliques) et dosages plasmatiques.

Conclusion

Subordonné à de nombreux facteurs, l'arrêt des médicaments avant anesthésie reste affaire de spécialiste. La compliance des patients est difficile à obtenir dans un contexte de polymédication, d'intervenants multiples, d'appréhension de l'anesthésie et de la chirurgie. Le mode d'anesthésie générale, rachidienne, loco-régionale reste un facteur secondaire, car le praticien se laisse toujours la possibilité de réaliser une anesthésie générale en dernier recours, en cas de non efficacité d'une anesthésie régionale. On aura compris que chaque cas est individuel et que, compte tenu en particulier du poids médico-légal qui pèse sur les praticiens, d'eux seuls relève l'appréciation du rapport bénéfices/risques.

- N.B. - Les médicaments pris par le patient peuvent générer des interactions avec les anesthésiques. Les inducteurs enzymatiques accélèrent la dégradation des médicaments d'anesthésie métabolisés par la voie du cytochrome P450 (Isoflurane, Midazolam par ex). Les inhibiteurs enzymatiques allongent leur durée d'action. - L'arrêt brutal d'un médicament avant une anesthésie peut faire apparaître une interaction jusqu'alors masquée (ex Millepertuis).

Line Legrand, Pharmacien

Sources :

- . M. S. Smith & al. *Drugs*, 1996; 51 (2) : 238-259
- . J.P. Haberer. *Cah. Anesthesiol*, 1999 ; 47 (6) : 377-390
- . F. Gonzales, C. Baillaud. Conférence d'actualisation 2002. Ed° Elsevier. SAS et SFAR.
- . SFAR. Agents antiplaquetaires et période périopératoire. Conférence d'Experts 2001.



Comité de Rédaction : M. LE DUFF, L. AUGEREAU, L. LEGRAND Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES

H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES ☎ 02.99.28.43.63

Ont également participé à la rédaction de ce numéro : Dr M. LEROY, J. P. ESTEBE, J. M. VOVAN, J.Y. LE BERVET, Anesthésistes CHU Hôtel-Dieu Rennes

D. BARDELAY, La Revue Prescrire. Remerciements à l'URCAM de Bourgogne.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu

35064 RENNES cedex France ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr